

FACULTÉ DE MEDECINE DE PARIS

ANNÉE 1931

THÈSE

N°
479

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLÔME D'ÉTAT)

Soutenue devant la Faculté de Médecine de Paris en 1931

PAR

Madeleine THIBAUT de MONTAUZON de LAFAYE

Née le 22 janvier 1899
à Rochefort-sur-Mer (Charente-Inférieure)

**LA VÉRIFICATION CLINIQUE
DES NOVARSÉNOBENZÈNES**

Président : M. le Professeur TANON

PARIS

VIGOT FRÈRES, ÉDITEURS
23, RUE DE L'ÉCOLE-DE-MÉDECINE, 23

1931

**LA VÉRIFICATION CLINIQUE
DES NOVARSÉNOBENZÈNES**

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1931

THÈSE

N°

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

Soutenue devant la Faculté de Médecine de Paris en 1931

PAR

Madeleine THIBAUT de MONTAUZON de LAFAYE

Née le 22 janvier 1899

à Rochefort-sur-Mer (Charente-Inférieure)

LA VÉRIFICATION CLINIQUE DES NOVARSÉNOBENZÈNES

Président : M. le Professeur TANON

PARIS

VIGOT FRÈRES, ÉDITEURS

23, RUE DE L'ÉCOLE-DE-MÉDECINE, 23

1931

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

LE DOYEN..... M. BALTHAZARD.

I. — PROFESSEURS

	MM.
Anatomie.	ROUVIÈRE.
Anatomie médico-chirurgicale et chirurgie expérimentale.	GRÉGOIRE.
Physiologie	BINET.
Physique médicale	STROHL.
Chimie médicale	DESGREZ.
Bactériologie	LEMIERRE.
Parasitologie et histoire naturelle médicale.	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générales	BAUDOUIN.
Pathologie médicale	CLERG.
Pathologie chirurgicale	LENNORMANT.
Anatomie pathologique	ROUSSY.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale.	TIFFENEAU.
Thérapeutique	LOEPER.
Hygiène et médecine préventive.	TANON.
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie.	MÉNÉTRIÉR.
Pathologie expérimentale et comparée	RATHERY.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	Maurice VILLARET.
Clinique médicale	CARNOT.
	BEZANÇON.
	ACHARD.
	MARCEL LABBÉ.
Hygiène et clinique de la première enfance.	LEREBOLLET.
Clinique des maladies des enfants	NOBÉCOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	II. CLAUDE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques.	GOUGEROT.
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses.	TEISSIER.
Clinique chirurgicale	DELBET.
	CUNÉO.
	LEJARS.
	GOSSET.
Clinique ophtalmologique	TERRIEN.
Clinique urologique	LEGUEU.
Clinique d'accouchements	COUVELAIRE.
	BRINDEAU.
	JEANNIN.
Clinique gynécologique	J.-L. FAURE.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	OMBREDANNE.
Clinique thérapeutique médicale	VAQUEZ.
Clinique oto-rhino-laryngologique	SEBILLEAU.
Clinique thérapeutique chirurgicale	Pierre DUVAL.
Clinique propédeutique	SÉRGENT.
Clinique de la tuberculose	Léon BERNARD.
Professeur sans chaire	MAUCLAIRE.

II. — AGREGES EN EXERCICE

MM.

ABRAMI Pathologie médicale.
 ALAJOUANINE . . . Neurologie et psychiâtr.
 AUBERTIN Pathologie médicale.
 BASSET Pathologie chirurgicale.
 BAUDOUIN Pathologie médicale.
 BROCC Pathologie chirurgicale.
 BRULÉ Pathologie médicale.
 CADENAT Pathologie chirurgicale.
 CHABROL Pathologie médicale.
 CHIRAY Pathologie médicale.
 DEBRÉ Hygiène.
 DOGNON Physique.
 DONZELOT Pathologie médicale.
 DUVOIR Médecine légale.
 ECALLE Obstétrique.
 FIESSINGER Pathologie médicale.
 GARNIER Pathologie expériment.
 GATELLIER Pathologie chirurgicale.
 GIROUD Histologie.
 HARVIER Pathologie médicale.
 HEITZ-BOYER . . . Urologie.
 HOVELACQUE . . . Anatomie.
 HUTINEL Pathologie médicale.
 JOYEUX Parasitologie.
 LABBÉ (Henri). Chimie biologique.

MM.

LARDENNOIS . . . Pathologie chirurgicale.
 LEMAITRE Oto-rhino-laryngologie.
 LEROUX Anatomie pathologique.
 LÉVY-SOLAL Obstétrique.
 LHERMITTE Pathologie mentale.
 LIAN Pathologie médicale.
 MATHIEU Pathologie chirurgicale.
 MERCIER (F.) . . Pharmacologie.
 METZGER Obstétrique.
 MONDOR Pathologie chirurgicale.
 MOURE Pathologie chirurgicale.
 MULON Histologie.
 OBERLING Anatomie pathologique.
 OLIVIER Anatomie.
 PHILIBERT Bactériologie.
 QUÉNU Pathologie chirurgicale.
 RICHET Fils Physiologie.
 SÉZARY Dermatologie et syphili-
 VALLERY-RADOT graphie.
 (Pasteur) Pathologie médicale.
 VERNE Histologie.
 VELTER Ophtalmologie.
 VAUDESCAL Obstétrique.

III. — AGREGES RAPPELES A L'EXERCICE

pour le service des examens

MM.

BUSQUET Pharmacologie.
 GUENIOT Obstétrique.
 LEQUEUX Obstétrique.

MM.

NEVEU-LEMAIRE Parasitologie.
 RETTERER Histologie.
 ZIMMERN Physique.

IV. — AGREGES CHARGES DE COURS

DE CLINIQUE ANNEXE

à titre permanent

MM.		MM.	
ALGLAVE.	Clinique chirurgicale.	LÉRI.	Clinique médicale.
AUVRAY.	Clinique chirurgicale.	MOCQUOT.	Clinique chirurgicale.
CHEVASSU.	Clinique chirurgicale.	PROUST.	Clinique chirurgicale.
LAIGNEL-LAVASTINE	Clinique médicale.	SCHWARTZ.	Clinique chirurgicale.
LE LORIER.	Clinique obstétricale.		

V. — CHARGES DE COURS

MM.	
MAUCLAIRE, Profes- seur sans chaire. .	{ Chargé du cours de chirurgie orthopédique chez l'adulte pour les accidentés du travail, les mutilés de guerre et les infirmes adultes.
FREY.....	Stomatologie.
CHAILLEY-BERT.....	Education physique.
LEDoux-LEBARD.....	Radiologie clinique.
WEILL-HALLÉ.....	Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MA FAMILLE

A MES AMIS

A MON MAITRE

Monsieur le PROFESSEUR TANON

*Directeur de l'Institut supérieur d'Hygiène
de la Faculté de médecine de Paris*

*qui m'a fait l'honneur d'accepter
la présidence de cette thèse.*

A MES MAITRES DE L'INSTITUT D'HYGIÈNE

A MON MAÎTRE

Monsieur le DOCTEUR LACAPÈRE

Médecin de Saint-Lazare

qui a eu la bienveillance de guider ce travail.

A MES MAÎTRES DE SAINT-LAZARE

Monsieur le DOCTEUR LACAPÈRE
Médecin de Saint-Lazare

Monsieur le DOCTEUR POUPARDIN
Chirurgien de Saint-Lazare

Monsieur le DOCTEUR GALLIOT
Médecin assistant de Saint-Lazare

Monsieur le DOCTEUR GEORGES LÉVY
Médecin du Dispensaire de Saint-Lazare

A Monsieur le DOCTEUR FOHANNO
Médecin de l'hôpital de San Salvâdour

A MES MAÎTRES DANS LES HOPITAUX DE PARIS

EXTERNAT

Monsieur le DOCTEUR V. VEAU

Monsieur le DOCTEUR THIROLOIX

Monsieur le DOCTEUR TIXIER

Monsieur le DOCTEUR RIBADEAU-DUMAS

Monsieur le DOCTEUR FLANDIN



INTRODUCTION

Les essais biologiques des novarsénobenzènes ont été très étudiés ces dernières années tant en France qu'à l'étranger.

Ils sont en effet d'une importance capitale dans le contrôle de ces médicaments, car les novarsénobenzènes sont des corps complexes qui n'ont pas une formule chimique rigoureuse. C'est pour cette raison que ces méthodes de contrôle se sont imposées d'emblée à EHRLICH qui a découvert les composés arsénoïques ; c'est plus tard seulement que les essais chimiques ont été établis.

Le Codex a promulgué dans son supplément de 1928 les conditions du contrôle des arsénobenzènes et a ainsi imposé pour ces médicaments les essais de toxicité sur l'animal. Mais nous devons noter que les fabricants qui connaissaient bien la difficulté du problème et les responsabilités qu'ils encourraient avaient étudié depuis le début même des fabrications des dosages et essais de toxicité. C'est donc en fait l'industrie elle-même qui a introduit la pratique des essais physiologiques.

Puisque la France, avec le caractère libéral de ses institutions, en est arrivé à codifier le contrôle des arsénobenzènes, il est évident que le besoin s'en est fait sentir — s'en est fait d'autant plus sentir que précisément, en raison de ces institutions libérales, n'importe quel chimiste, s'il est pharmacien, peut fabriquer des arsénobenzènes et les mettre en vente.

La difficulté de préparation des arsénobenzènes ne rend pas cette préparation accessible à tous les laboratoires et constitue par là même une garantie. De plus, il faut savoir que des fraudes ont été découvertes qui, à elles seules, justifieraient les mesures de contrôle auxquelles sont obligatoirement soumis

les arsénobenzènes. C'est ainsi qu'en Belgique, après la guerre, on a trouvé, venant d'Allemagne, sous le nom d'arsénobenzènes, des corps qui n'en avaient que les caractères extérieurs. Ces faits furent rapportés à l'Académie Royale de Médecine de Belgique par M. DE MYTTENAERE au cours de la séance du 31 juillet 1920. Il est intéressant de noter qu'au cours de cette séance la valeur des différentes méthodes de contrôle des arsénobenzènes fut discutée ; la vérification clinique même fut envisagée. Aussi, en raison de l'intérêt qu'elle a présenté, résumerons-nous ce qui a été exposé au cours de cette séance sur les vérifications des arsénobenzènes.

M. DE MYTTENAERE rapporte qu'il a eu l'occasion, au cours de ses inspections, de recueillir des échantillons différents de falsifications ou pour mieux dire, ainsi qu'il le corrige lui-même, de substituts du néosalvarsan. La plupart de ces produits étaient à base de bicarbonate de soude et de matière colorante organique ou minérale. Un seul échantillon contenait du néosalvarsan vrai, mais légèrement altéré. De plus, aucune de ces ampoules ne contenait des quantités de substance correspondant aux doses indiquées.

M. de MYTTENAERE propose comme première mesure de donner au pharmacien des réactions d'identité des produits purs. Il propose ensuite de doser l'arsenic.

« Le produit examiné, s'il répond aux essais qualitatifs et contient 19,5 à 20 % d'arsenic, est déclaré bon, mais cela ne suffit pas. Les arsénobenzols peuvent être toxiques ou non toxiques à des doses égales tout en ayant, assure-t-on, la même composition chimique. »

« EHRLICH a prétendu que la toxicité de ces produits était le résultat de leur teneur en arsénoxyde. On dose l'arsénoxyde et on en tire la conclusion que la toxicité n'est pas le fait de l'arsénoxyde. »

M. DE MYTTENAERE rapporte qu'un industriel français lui disait :

« C'est une discussion continuelle entre notre chimiste et

notre physiologiste. Le premier assure à ce propos que les deux échantillons sont du même produit. Le second répond que l'un est toxique et que l'autre ne l'est pas. »

« — Y a-t-il, reprend M. DE MYTTENAERE, par le fait de la dessiccation du produit, une modification de la molécule ou un passage à l'état colloïdal, on ne le sait, mais l'essai physiologique des arsénobenzènes s'impose. »

Tel fut dans son ensemble le rapport de M. DE MYTTENAERE. A ce rapport, un des membres de l'Académie Royale de Médecine de Belgique, M. BAYET, fit une réponse que nous donnons intégralement ci-dessous en raison de l'intérêt qu'elle présente.

« En ce qui concerne les mesures de contrôle qui devraient être prises par le gouvernement, je signale qu'à la commission des maladies transmissibles du Conseil supérieur d'hygiène, on a proposé d'assurer ce contrôle tout d'abord en inscrivant dans la pharmacopée les arsénobenzols après que la commission de la pharmacopée aura déterminé d'une façon précise quelles sont les qualités que ce médicament doit posséder.

« Il faut évidemment que le pharmacien sache ce que c'est qu'un bon arsénobenzol, et jusqu'à présent, bien qu'il s'agisse d'un médicament très répandu et très fréquemment utilisé depuis nombre d'années, cette détermination n'est pas encore faite, ensuite, une fois l'arsénobenzol chimiquement déterminé, une commission devra être constituée pour définir les propriétés thérapeutiques et les propriétés toxicologiques de ce médicament ; ce point a également son importance, car il y a des séries d'arsénobenzols qui provoquent des accidents et deux arsénobenzols par exemple, l'arsénobenzol français et l'arsénobenzol allemand, donnent certainement, au point de vue thérapeutique et au point de vue des accidents possibles, des résultats différents. Il y a des séries d'arsénobenzol qui provoquent des crises nitritoïdes, d'autres qui produisent des ictères. »

M. BAYET terminait sa réponse en donnant toute sa confiance à la vérification humaine en des termes que nous rapporterons au chapitre suivant.

Si nous envisageons l'ensemble de ces considérations relatives au contrôle des arsénobenzènes, nous voyons qu'on a compris la supériorité de l'essai toxicologique (*in anima vili*) sur l'essai purement chimique. Nous voyons par ailleurs qu'on a compris la nécessité d'inscrire dans la pharmacopée les arsénobenzols afin d'en assurer le contrôle. Allant plus loin encore on a même envisagé l'utilité de la constitution d'une commission qui, outre les propriétés toxicologiques, définirait les propriétés thérapeutiques de ce médicament. C'était se préoccuper déjà de l'épreuve biologique d'activité qui a fait l'objet de nombreuses recherches, tant en France qu'à l'étranger. Enfin, il n'est même pas jusqu'à l'épreuve humaine à laquelle nous consacrons ce travail, qui n'ait été envisagée.

Ces questions ont été dans la suite plusieurs fois reprises non seulement à l'étranger, mais encore en France. Les pharmacologistes français désiraient eux aussi que le contrôle des arsénobenzènes fût réglementé. Les conclusions d'un important article paru en 1926 « sur l'exposé d'une méthode de contrôle physiologique des composés arsénoïques du type novarsénobenzol » étaient que :

« a) Les novarsénobenzols seront l'objet d'un contrôle de toxicité avant leur délivrance au commerce ;

« b) Il apparaît comme nécessaire que les pouvoirs publics soient instruits par les fabricants de composés arsénoïques, injectables ou non par voie veineuse, de la technique qu'ils adoptent pour contrôler des fabrications livrées au corps médical ;

« c) Les pouvoirs publics doivent être en mesure d'exiger des fabricants des composés arsénoïques la justification de l'essai physiologique qu'ils font subir à leur produit »
(L. LAUNOY).

Si nous considérons que ces propositions étaient émises en 1926, époque à laquelle l'Etat belge avait monopolisé les différents actes de la lutte antivénérienne en achetant, contrôlant, distribuant les médicaments chimiques, arsénobenzènes

bismuths et autres destinés au traitement de la syphilis, nous voyons que l'attitude de l'Etat français était très différente, puisqu'il ne monopolisait aucun de ces gestes. Il abandonnait même complètement à l'industrie le soin de contrôler les produits qu'elle livrait.

Faut-il voir dans cette attitude une négligence de la part de l'Etat français?

— Aucunement. — Il faut d'ailleurs bien mettre en évidence que l'Etat a toujours eu droit de contrôle sur les arsénobenzènes comme sur tous les médicaments. Les arsénobenzènes sont soumis à la loi sur les fraudes et peuvent donc être l'objet de saisies de la part des inspecteurs de pharmacie et examinés par le laboratoire de la répression des fraudes.

Si les pharmacologistes français ont préconisé des mesures qui, au fond, revenaient à demander l'inscription des arsénobenzènes dans la pharmacopée, il faut considérer que ces mesures visaient à rendre aussi parfaite que possible la surveillance des inspecteurs de pharmacie.

Lorsque le 21 avril 1928 les arsénobenzols ont été inscrits au Codex, non seulement des méthodes de contrôle bien définies se sont trouvées imposées aux fabricants et aux inspecteurs de pharmacie, mais encore les responsabilités des pharmaciens se sont trouvées très nettement délimitées.

Ajoutons que depuis cette époque, le ministère du Travail, de l'Hygiène et de la Prévoyance sociale fait examiner par un laboratoire organisé par l'Académie de médecine la toxicité des composés chimiques arsenicaux, bismuthiques et autres fournis par lui pour le traitement gratuit de la syphilis dans les dispensaires antivénériens qui dépendent de ce ministère.

Si la méthode des essais toxicologiques sur l'animal présente des avantages le reproche qu'on peut lui faire est d'être longue, délicate, et surtout très coûteuse.

C'est pourquoi des pharmacologistes et entre autres M. DE MYTTENAERE ont cherché une méthode chimique de contrôle qui puisse donner la même sécurité que la méthode bio-

logique. Nous n'insisterons pas sur ces recherches, qui ont donné lieu à une polémique entre M. DE MYTTENAERE d'une part et MM. L. LAUNOY et A. VALEUR d'autre part. Tout récemment encore, MM. BAUER et ROTHERMUNDT se sont de nouveau demandé si la méthode biologique peut être remplacée par une méthode chimique et ils ont conclu que la méthode biologique préconisée par EHRLICH et W. KOLLE est la seule méthode qui permette sûrement de ne pas mettre dans le commerce des préparations toxiques.

Nous n'insisterons pas sur la technique des essais de toxicité sur l'animal. Cette technique a fait l'objet de nombreux travaux en France et à l'étranger. Il est d'ailleurs facile d'en retrouver tous les détails dans le supplément du Codex de 1928.

Nous dirons seulement que si la souris et le lapin sont les seuls animaux autorisés par le Codex, d'autres espèces animales ont été retenues. C'est ainsi que le rat est employé aux Etats-Unis. Certains auteurs ont étudié le pigeon, qui leur a paru intéressant (L. LAUNOY). Enfin Paul BOYER a étudié l'action des novarsénobenzènes sur les poissons d'eau douce (Epinoche). Dans ce cas la technique est spéciale : au lieu d'injecter à l'animal une solution de novarsénobenzène, on l'immerge dans une solution de ce médicament. C'est une méthode qui a l'avantage d'être rapide, peu coûteuse, mais, de l'avis même de l'auteur, elle ne peut servir que de test préliminaire.

Enfin les expérimentateurs ont cherché à déterminer par les essais physiologiques sur l'animal l'activité des arsénobenzènes. Ces recherches sont d'autant plus intéressantes qu'il ne semble pas y avoir concordance absolue entre l'action trypanocide ou spirillicide et la toxicité d'une substance médicamenteuse, telle que les arsénobenzènes.

Ici encore nous ne nous étendrons pas. Nous dirons seulement que deux sortes de méthodes sont préconisées : les unes utilisent des animaux infectés au moyen de trypanosomes (France, Allemagne, Angleterre, Etats-Unis), les autres des animaux infectés au moyen de spirochète (Japon).

Cette mesure de contrôle n'est pas inscrite dans la pharmacopée française. Mais ici encore, nous savons que, devant le Codex, l'industrie française la met en œuvre pour le contrôle des produits qu'elle livre au commerce.

Après avoir vu de quelles nécessités étaient nées les différentes mesures de contrôle des arsénobenzènes, nous voyons qu'on cherche toujours à perfectionner ces divers essais. C'est ainsi qu'on est arrivé jusqu'à la vérification clinique qui représente bien le moyen de contrôle le plus parfait dont on puisse disposer. C'est cette vérification clinique qui va faire l'objet de notre étude.

LA VERIFICATION CLINIQUE DES NOVARSÉNOBENZÈNES

Son utilité — Sa légitimité

Dans l'ensemble nous avons vu dans les pages précédentes :

1° Que les méthodes chimiques, malgré les avantages pécuniaires qu'elles présentent se montrent jusqu'à l'heure actuelle insuffisantes pour donner la sécurité nécessaire ;

2° Que malgré leur coût de revient élevé, seules les méthodes biologiques permettent d'atteindre cette sécurité ;

3° Que cette méthode d'expérimentation sur les animaux a permis en outre de se livrer à des études très intéressantes sur le degré d'activité de ces substances.

Tous ces arguments sont la faveur de la supériorité de l'épreuve biologique sur l'épreuve chimique.

Mais il est évident que si l'essai de toxicité est fait sur l'homme après qu'il l'a été sur l'animal, il donne alors le maximum de sécurité. Lui seul peut donner la certitude absolue et indiscutable de l'absence de nocuité pour l'homme d'un lot du médicament. Il permet de déceler des toxicités légères, se manifestant seulement par des troubles fonctionnels que l'interrogatoire, à l'exclusion de tout autre moyen d'examen, peut seul révéler.

Aussi, au cours de cette séance du 31 juillet 1920 de l'Académie Royale de médecine de Belgique où l'ensemble des vérifications des arsénobenzènes fut envisagé, M. BAYET concluait en disant :

« Je sais que dans les maisons où l'on fabrique ce produit, jamais un arsénobenzène ne sort de la fabrique sans avoir été

essayé sur le lapin. Mais des expériences faites sur le lapin n'ont tout de même pas la valeur de l'expérimentation sur l'homme. »

Mais cette épreuve peut donner lieu à des erreurs d'interprétation, aussi faut-il qu'elle soit conduite avec méthode. C'est cette méthode mise au point par M. le docteur LACAPÈRE dans son service que nous exposerons plus loin.

Mais avant, nous devons répondre à une objection qui pourrait être faite sur la légitimité de la vérification humaine.

Cette légitimité semble incontestable pour plusieurs raisons :

La vérification sur l'homme est toujours précédée de la vérification sur l'animal. Or l'animal reçoit d'emblée une dose de 0,25 par kilo, alors que le total des doses que reçoit un malade au cours de sa série d'injections dépasse rarement 0,15 par kilo et l'injection la plus forte ne dépasse guère 0,015 par kilo. La comparaison de ces chiffres rend compte de la sévérité de l'essai de toxicité sur l'animal.

Si la vérification sur l'animal se fait à dose paratoxique, la vérification humaine doit se faire à dose uniquement thérapeutique. On ne doit pas, en vue de cette vérification, modifier la conduite d'un traitement ni dans les doses, ni dans les intervalles, ni dans la répétition des injections — à plus forte raison ne doit-on pas pratiquer sur un malade non syphilitique des injections d'arsénobenzène dans un seul but expérimental. En somme la vérification humaine se résume à la seule observation des divers troubles que peuvent présenter les malades à la suite d'injection d'arsénobenzène d'un lot déterminé.

De plus, dans une vérification humaine bien conduite, il est prudent de vérifier d'abord l'absence de toxicité des petites doses (0,15, 0,30, 0,45). C'est seulement en l'absence de tout incident sérieux à la suite de ces injections qu'on pourra vérifier les jours suivants l'absence de toxicité des doses plus fortes.

Si la vérification humaine est pratiquée dans cet esprit, les malades qui serviront de moyen de contrôle ne seront pas soumis à des dangers plus grands qu'ils ne le seraient en l'absence d'une vérification systématiquement organisée, bien au contraire. En effet l'absence de vérification n'empêcherait pas que les premiers malades injectés soient victimes d'accident en cas de toxicité du lot et même d'accidents graves si la dose injectée est élevée — alors que l'accident eût pu être bénin, si on avait d'abord éprouvé les doses faibles, ainsi qu'on doit le faire.

Mais il faut noter de plus que la constatation de ces accidents n'entraînerait la plupart du temps aucune mesure prophylactique ; on ne note pas en général en face de la dose que l'on injecte au malade le numéro du lot auquel elle appartient. Aussi le praticien ne sait quel lot incriminer. Le saurait-il qu'il serait impossible d'éviter de nouveaux accidents si ce lot était déjà livré au commerce.

Il est donc indiscutable que l'expérimentation sur l'homme est parfaitement légitime puisqu'elle rend seulement moins dangereuses les premières injections que reçoivent les malades d'un lot nouvellement mis en circulation et qu'elle limite les incidents si ce lot est toxique.

La technique

Pour éviter les erreurs d'interprétation auxquelles cette épreuve pourrait donner lieu, il faut la diriger avec méthode.

Il est d'abord nécessaire de prendre des précautions relatives :

- a) Au choix et à la préparation des malades ;
- b) A l'utilisation du produit lui-même ;
- c) A la nature et aux qualités du solvant ;
- d) Relatives aussi à la manière dont est faite la solution et à celle dont est pratiquée l'injection.

a) Il est important de bien choisir ses malades pour que la vérification donne des résultats justes. Il faut examiner leur état rénal, hépatique, cardiaque et pulmonaire pour se rendre compte des contre-indications aux arsénobenzènes que peuvent comporter ces divers états. Il faut surtout s'enquérir, s'il y a lieu de la manière dont les arsénobenzènes ont pu être supportés antérieurement et noter les résultats de cette enquête sur la fiche d'observation. Les malades qui ont présenté des incidents au cours de traitements précédents et qui sont particulièrement sensibles aux arsénobenzènes peuvent être, comme nous le montrerons plus loin, d'un très grand intérêt pour l'expérimentateur.

Il faut prendre enfin toutes les précautions nécessaires pour obtenir la meilleure tolérance possible du médicament.

Ces malades doivent être maintenus à la diète trois heures au minimum avant et après l'injection. Aussi pour rendre cette mesure plus facilement supportable est-il préférable de faire les injections dans la matinée. Les malades doivent de plus ne pas être en état de fatigue au moment de l'injection et pouvoir se reposer après.

C'est en milieu hospitalier qu'il est le plus facile de s'assurer que toutes ces précautions ont bien été observées ;

b) Une seule précautions doit être prise vis-à-vis du médicament. Il faut n'utiliser que les poudres jaune clair et rejeter les ampoules dont le contenu est d'un brun plus ou moins foncé ;

c) Le choix du solvant est très important. Il y a avantage à se servir du solvant le plus usuellement utilisé en clinique et aussi du solvant utilisé pour l'essai de toxicité sur l'animal. Ce solvant est l'eau distillée. Elle doit présenter certaines qualités : elle doit être distillée dans des appareils en verre et être rigoureusement aseptique. Aussi, y a-t-il avantage pour l'expérimentateur à se servir d'eau distillée livrée en ampoules ;

d) La solution doit être préparée extemporanément. Il ne faut pas préparer ainsi qu'on a coutume de le faire dans les

dispensaires très actifs une dose massive de solution. Cette solution s'altère très vite. On pourrait toujours se demander, dans les cas où surviendraient des incidents, s'ils sont dus au lot d'arsénobenzène ou à la manière dont a été préparée la solution. Aussi faut-il que l'expérimentateur s'astreigne à préparer individuellement la dose d'arsénobenzène qu'il va injecter.

A quel titre doit-on préparer cette solution? Pour des raisons de commodité nous avons l'habitude de dissoudre des petites doses (0 g. 15, 0 g. 30, 0 g. 45) dans 2 cc. 5 d'eau distillée et les doses supérieures dans 5 cc.

Quant à l'injection, elle doit être pratiquée, bien entendu, avec toutes les précautions recommandées pour les injections thérapeutiques. Les instruments doivent être stérilisés, l'injection doit être faite lentement pendant que le malade est allongé.

Il faut surtout ne jamais négliger de noter sur la feuille d'observation en face de la dose le numéro du lot auquel appartient cette dose. Cette précaution permet de noter comment ont été supportés les divers lots qu'on a eu l'occasion d'expérimenter sur le même malade. Nous verrons plus loin quels avantages on peut tirer d'une telle manière de faire.

Quant à la technique, elle doit être réglée de telle manière qu'elle permette d'éviter deux erreurs qui seraient : *la première* d'attribuer à l'intolérance ou à la sensibilité du malade des accidents qui relèvent en réalité de la toxicité du lot ; *la deuxième* d'attribuer au contraire à la toxicité du lot des incidents qui relèvent de l'intolérance ou de la sensibilité des malades aux arsénobenzènes.

En effet la tolérance d'un malade doit être envisagée de points de vue divers.

Il y a une tolérance à la dose de l'injection, certains malades ne pouvant supporter de doses supérieures à 0 g. 60 de novarsénobenzol alors que d'autres supportent parfaitement

1 g. 05. Cette intolérance est de beaucoup celle que l'on rencontre le plus fréquemment.

Il y a une tolérance à l'intervalle qui sépare deux injections consécutives. Certains malades ne supportent pas que deux injections consécutives soient faites à un intervalle de moins de huit jours, alors que d'autres supportent très bien que cet intervalle ne dépasse pas cinq jours.

Il y a enfin une tolérance, non plus à l'intervalle de temps qui sépare deux injections consécutives, mais à la différence progressive des doses. Certains malades supportent mal la différence de 0 g. 15 qui sépare habituellement deux doses consécutives. On se trouve alors obligé suivant les cas :

Soit de revenir à une dose moins forte ;

Soit de refaire la même dose que précédemment ;

Soit enfin de progresser plus lentement ;

L'ensemble de ces diverses sensibilités aux arsénobenzènes montre la complexité de la tâche de l'expérimentateur et combien il lui est nécessaire d'adopter une technique de vérification bien définie.

Chaque lot d'arsénobenzène doit être vérifié sur 8 à 10 malades au moins.

Le temps qui doit s'écouler avant qu'on puisse donner le résultat de la vérification est variable suivant que les injections ont été bien ou mal supportées.

Si elles ont été bien supportées un délai de 10 jours semble suffisant pour juger de l'absence de nocuité d'un lot.

Si elles ont été mal supportées nous verrons dans la suite que le délai est variable suivant les cas, mais toujours plus long.

Nous allons rapidement envisager sur quels éléments on peut se faire une idée de la nocuité d'un lot. Nous pouvons dire tout de suite que ces divers éléments sont d'importance inégale. C'est ainsi qu'à la suite d'injections d'un même lot, le plus ou moins grand nombre de malades présentant des troubles est un indice déjà important de la toxicité particulière de ce

lot. Mais cette importance devient extrême si ces troubles se ressemblent et si leur apparition est simultanée. Par contre, le facteur de gravité ne revêt une très grande importance que s'il est lié à la notion du grand nombre de malades simultanément touchés.

Comment démontre-t-on la nocuité d'un lot d'arsénobenzène? Il faut démontrer que les troubles sont bien dus à une toxicité spéciale du lot et, pour cela, éliminer toutes les autres causes d'intolérances, c'est-à-dire intolérance :

A la dose de l'injection ;

A l'intervalle de temps ;

A la différence progressive des doses qui séparent deux injections consécutives.

S'il s'agit d'une intolérance à la dose de l'injection, en revenant à la dose précédemment bien supportée, on doit noter la disparition des troubles.

Les troubles peuvent encore être dus à un intervalle trop rapproché entre deux injections consécutives. Cette question ne se pose guère que pour les petites doses. En effet, pour rendre plus énergique le traitement d'attaque, bien des syphiligraphes ont l'habitude de faire ces trois doses dans la même semaine, à deux jours d'intervalle. Dans ce cas, il suffit que les injections soient faites à huit jours d'intervalle pour voir disparaître les troubles.

Enfin, ces troubles peuvent être dus à l'écart trop considérable de doses de deux injections consécutives, certains malades supportant mal, à un moment donné, la progression habituelle de quinze centigrammes. Pour éliminer cette cause d'erreur, il suffira de donner au malade, pour l'injection suivante la dose même qui a été mal supportée. Dans ce cas l'injection ne sera pas habituellement suivie de troubles. De plus, pour les doses suivantes, on aura soin de progresser plus lentement à raison de dix centigrammes par exemple.

Tels sont les procédés qui permettront à l'expérimentateur de ne pas rapporter à un lot d'arsénobenzène les troubles qui

relèvent seulement de la susceptibilité des malades. Mais il est bien entendu que, pour atteindre ce but, les procédés que nous venons d'énumérer doivent être mis en œuvre avec le lot dont les injections ont été suivies de troubles.

Mais, par ailleurs, si en se servant du même lot, et en modifiant la conduite du traitement, comme nous venons de l'indiquer, on n'arrive à aucun résultat et qu'au contraire, en ne modifiant pas la conduite du traitement, mais en employant un lot différent, on supprime les troubles, le lot suspect pourra être incriminé et considéré comme toxique.

Telles sont les deux épreuves qui permettent de mettre en évidence : d'une part, la susceptibilité des malades ; d'autre part, la toxicité spéciale du lot.

Ces épreuves sont donc inverses l'une de l'autre et il est des cas où leur réalisation présente des difficultés. Ce sont ces difficultés qui rendent souvent malaisée la tâche de l'expérimentateur.

Nous ne pouvons pas exposer ici le nombre infini de problèmes qui se présentent dans la pratique et dont la résolution nécessite parfois un sens clinique averti. Nous allons seulement exposer des exemples schématiques d'expérimentation clinique, exemples qui auront, par leur clarté et leur inexactitude, les qualités et les défauts des schémas.

Il est d'abord des cas relativement simples qui ne nécessitent pas une longue expérimentation clinique. Supposons, par exemple, qu'à la suite d'une série d'injections *comportant les doses les plus élevées*, un seul malade fasse un accident d'une gravité extrême tel qu'une grave crise nitritoïde et que les huit ou dix autres malades, injectés avec le même lot, ne présentent aucun trouble immédiat ou tardif.

Dans ce cas, à première vue et sans pousser l'expérimentation plus loin, il semble bien qu'il s'agisse d'une intolérance individuelle. De toute manière le malade atteint sera laissé tranquille et considéré comme intolérant.

Par ailleurs, de nouvelles injections seront faites avec le

même lot et si possible sur de nouveaux malades. De plus, les malades qui ont déjà reçu des injections de ce lot sans présenter de troubles recevront une nouvelle série d'injections avec le même lot : les doses seront celles mêmes qu'on aurait faites, s'il n'y avait pas eu d'accident. Si aucun trouble n'apparaît, le lot sera considéré comme bon et mis en circulation.

Un cas inverse peut se produire : c'est celui où un assez grand nombre de malades qui se montraient jusque là parfaitement tolérants aux arsénobenzènes présentent simultanément des troubles semblables et revêtant un certain caractère de gravité — tel, par exemple, qu'une élévation thermique à 40°. Dans ce cas, le lot est rejeté d'emblée, sans continuer l'expérimentation et considéré comme toxique. Les malades qui auront présenté des troubles seront, malgré tout, soumis avec un lot précédemment éprouvé à toutes les épreuves qui permettent de déceler une susceptibilité spéciale.

Plus compliqués sont les cas où, à la suite d'injections de doses diverses d'un même lot d'arsénobenzène, plusieurs malades présentent des troubles de nature différente, mais sans apparente gravité, troubles qui ont, de plus, le caractère important de ne pas apparaître simultanément.

Dans ces cas, les malades qui n'ont pas présenté de malaise recevront, la semaine suivante, des injections du même lot et, en raison du peu de gravité apparente de l'atteinte des malades touchés, les injections seront faites avec les doses mêmes qu'ils auraient reçues, si ce lot n'avait pas été suspecté. Quant aux malades qui ont présenté des troubles, outre qu'il faut savoir s'ils n'ont pas commis de faute d'hygiène, on doit rechercher encore s'ils ne présentent pas une sensibilité particulière aux arsénobenzènes et si les troubles en question ne doivent pas être rapportés à cette susceptibilité plutôt qu'à la toxicité du lot suspecté.

Pour déceler cette susceptibilité, il faudra refaire les injections avec un lot différent — lot parfaitement éprouvé précédemment et éprouvé par le malade en particulier ; il sera facile

de choisir ce lot, si l'on a eu soin de noter sur la **fiche d'observation**, en regard de la dose de l'injection, le numéro du lot auquel elle appartient. Cette deuxième vérification doit être faite au moins huit jours après la première : on ne risquera pas ainsi de provoquer des troubles dus à la trop grande brièveté de l'intervalle de temps qui sépare deux injections consécutives. Ces injections doivent être faites avec une dose inférieure de 0 g. 15 à celle qui a été suivie de troubles — autrement dit, à la dose précédemment bien supportée. On élimine ainsi l'intolérance à la dose et à la progression.

La semaine suivante on fera, toujours sur les mêmes malades, une troisième vérification. Pour cela, on emploiera toujours le même lot précédemment éprouvé et jugé bon, mais on refera les injections avec des doses supérieures de 0 g. 15 aux doses précédentes et égales, par conséquent, aux doses mal supportées du lot en observation. Les malades qui, dans ces conditions, présenteront des malaises, seront considérés comme des malades particulièrement sensibles aux arsénobenzènes et qui ne peuvent pas, par conséquent, servir de moyen de contrôle.

Par contre, si ces injections ont été bien supportées, il faudra faire, sur ces mêmes malades, une quatrième vérification et, pour cela, la semaine suivante, on refera les injections aux mêmes doses que précédemment, mais cette fois-ci avec le lot qui est en observation.

Deux cas peuvent se présenter :

a) Ou bien les malades qui avaient éprouvé des troubles lors de la première vérification n'en éprouvent aucun lors de cette quatrième épreuve ;

b) Ou bien, au contraire, ils éprouvent les mêmes troubles qu'ils auraient éprouvés lors de la première vérification.

a) S'ils n'en éprouvent aucun, il est probable que le lot en question est bon et que les troubles antérieurs étaient dûs vraisemblablement soit à une indisposition passagère du malade, soit à une faute d'hygiène, soit encore à une intolérance causée par la différence de dose ou par l'intervalle de temps qui sépa-

rait deux injections consécutives. Mais, dans ce cas, pour plus de certitude, on fera, la semaine suivante, avec le lot douteux, une cinquième vérification sur ces malades mais en augmentant de 0 gr. 15 la dose des injections qui avaient été mal supportées lors de la première vérification. Si ces injections sont bien supportées, il ne peut plus y avoir de doute sur l'innocuité du lot en question, et, s'il se produisait des troubles lors de cette cinquième vérification, il faudrait, avant de se prononcer, recommencer les expériences suivant la technique que nous venons d'indiquer.

b) Mais si les malades éprouvent, au contraire, lors de la quatrième vérification, les mêmes troubles qu'ils avaient éprouvés lors de la première, malgré que toutes les conditions d'hygiène aient été bien observées, alors le lot est déclaré mauvais, même s'il existe des malades qui ont parfaitement supporté des doses plus fortes du même lot. — On voit donc de quel intérêt sont, pour l'expérimentateur, les malades qui présentent une certaine sensibilité aux arsénobenzènes.

On voit donc qu'il faut un minimum de quatre à cinq semaines pour établir, dans les cas douteux, la nocuité ou l'innocuité d'un lot d'arsénobenzène.

Les exemples que nous venons de donner ne sont, comme nous l'avons déjà fait remarquer, que des schémas. A la simplicité de ces cas schématiques, nous allons opposer la complexité des problèmes cliniques en publiant, pour terminer ce travail, une des multiples observations de vérification clinique d'arsénobenzène qu'il nous a été donné de recueillir dans le service de M. le D^r LACAPÈRE.

OBSERVATIONS

I. VÉRIFICATION DU LOT X DE NOVARSÉNOBENZOL.

Les 23 et 24 août 1929, deux injections du lot X de novarsénobenzol, l'une de 0 gr. 30, l'autre de 0 gr. 45, furent pratiquées dans le service de M. le docteur LACAPÈRE sur deux malades différentes, sans donner lieu au moindre incident d'intolérance.

En conséquence, la vérification de ce lot fut poursuivie avec des doses allant de 0 gr. 15 à 0 gr. 90. Le 27 août 1929, 12 injections intraveineuses de novarsénobenzol du même lot X furent pratiquées sur douze malades différentes. Toutes ces malades se trouvaient dans des situations comparables : leur âge variait de 18 à 25 ans, leur syphilis était de date récente et toutes présentaient dans le sang une réaction de Bordet-Wassermann franchement positive ; enfin, toutes, à l'exception d'une seule dont il sera question plus loin, ont présenté, à l'égard des autres lots précédemment injectés, une tolérance parfaite.

Sur ces quatorze injections, neuf ont été parfaitement tolérées et n'ont été suivies d'aucun incident même minime. Une des malades a même mieux supporté l'injection du lot X que les autres injections appartenant à d'autres lots que celui-là. C'est un fait intéressant qui mérite d'être mis en relief, car il montre que sur un terrain particulièrement sensible, le lot X ne se montra pas toxique.

Voici l'observation de cette malade :

Geig... Marie. — A reçu le 27 août 1929 une injection de 0 gr. 90 novarsénobenzol, lot X, sans présenter aucun phénomène d'intolérance, alors que toutes les injections précédentes (0 gr. 15, 0 gr. 30, 0 gr. 45, 0 gr. 60, 0 gr. 75, 0 gr. 90, 0 gr. 90), toutes de lots différents du lot X, avaient été suivies de malaises tels que céphalées et nausées, nécessitant pendant quelques heures un repos au lit.

Quatre injections de novarsénobenzol, lot X, pratiquées sur quatre malades différentes ont été suivies de troubles. Nous allons donner les observations de ces malades.

I

Math... Jeanne. — A reçu le 27 août 1929 une injection de 0 gr. 90 de novarsénobenzol, lot X. Pendant que l'on pratiquait cette injection, cette malade a ressenti un violent malaise avec tendance lipothymique et pâleur du visage. On a cessé alors, pendant quelques secondes de pousser l'injection, le malaise s'est atténué, et, avec une extrême lenteur, le reste de la dose a pu être injecté. Il n'y a pas eu d'incident dans la suite. Cette malade avait reçu déjà 6 injections de novarsénobenzol de lots différents, sans présenter le moindre malaise, tant immédiat que secondaire.

II

Clém... Jeannè reçut le 27 août 1929 une injection de 0 gr. 90 de novarsénobenzol, lot X. Cette malade avait parfaitement supporté jusque là une série d'injections de lots différents et comportant trois doses de 0 gr. 90. Dans la journée où fut pratiquée l'injection de 0 gr. 90 de novarsénobenzol du lot X, la malade fut prise de nausées, céphalée, malaise intense, température 39°5. Le lendemain elle présentait à la face externe des bras, avec prédominance aux coudes, une éruption érythémateuse, non prurigineuse, n'ayant pas les caractères d'une éruption parasitaire. L'élévation thermique et la céphalée persistaient ; mais la malade se plaignait d'otalgie bilatérale et avoua alors avoir été soignée précédemment pour otite. La malade fut envoyée dans un service d'oto-rhino-laryngologie, et fut dès lors perdue de vue.

III

Coos... Juliette a reçu le 27 août une injection de 0 gr. 30 de novarsénobenzol, lot X. Une heure après cette injection, la malade fut prise de malaise, céphalée, vomissements, mais avoua avoir mangé deux heures avant l'injection. Nous devons noter que cette malade avait reçu, le 23 août 1929, une injection de 0 gr. 15 de novarsénobenzol, lot X, sans présenter le moindre malaise.

En raison de ces divers troubles et pour pousser plus loin la vérification, deux nouvelles injections furent pratiquées le 31 août 1929, l'une sur la malade III, l'autre sur une arrivante (IV).

Le fait que Coos... Juliette avait mangé peu de temps avant son injection nous permettait de croire que les troubles étaient dus à cette alimentation infestive et nous autorisait à faire une injection de 0 gr. 45. Et, de fait, cette injection de 0 gr. 45 de novarsénobenzol, lot X, ne fut suivie d'aucun malaise.

IV

Par ailleurs, nous avons pratiqué le même jour, 31 août 1929, une injection de 0 gr. 15 de novarsénobenzol, lot X, sur une nouvelle malade.

Ch... Louise, qui présentait un B.-W. franchement positif et racontait avoir eu une roséole, dix mois auparavant, soignée pendant trois mois avec du novarsénobenzol. Le 2 septembre 1929, soit deux jours après l'injection de 0 gr. 15 de novarsénobenzol, lot X, la malade présentait une éruption érythémateuse et prurigineuse de la face externe des bras et des coudes, de la face interne des cuisses, éruption ayant tous les caractères d'une éruption toxique. La malade avoua alors que les quelques injections de novarsénobenzol qu'elle avait reçues dix mois auparavant avaient déterminé des phénomènes analogues, de même que des injections intra-musculaires de sulfarsénol, de même que des injections intraveineuses de bismuthoïdol et de cyanure de mercure. Le seul traitement qu'elle eût pu supporter consistait en l'ingestion de pilules mercurielles. Etant donné l'intensité de l'éruption, la malade fut, pendant un certain temps, mise au repos.

Conclusions de la première vérification

Dans l'ensemble, on voit donc que, sur 13 malades, huit ont eu une tolérance parfaite du lot X. L'une d'entre elles a même mieux toléré le lot X que tous les lots précédents dont aucun, d'après les épreuves de vérification, ne présentait de toxicité spéciale. Ce fait très important permet, à lui seul, de présumer l'absence de nocuité du lot X. On peut juger, par là, quel intérêt présentent les terrains très susceptibles pour la vérification des arsénobenzènes.

Par ailleurs, quatre de ces malades ont présenté des troubles qui, en raison de leur polymorphisme et de leur absence de gravité, ne peuvent être rapportés indiscutablement à une toxicité spéciale du lot X.

En effet, l'incident produit chez la malade I, qui ne s'était jamais produit précédemment et qui n'a pas eu de suites, peut être attribuable à une trop grande rapidité de l'injection et à un état d'émotivité plus marqué que d'habitude.

Dans les troubles présentés par la malade II, il est bien difficile de faire la part exacte de ceux qui reviennent à l'otite et à une infection générale éventuelle dont dépendait peut-être cette otite elle-même.

Malheureusement, chez ces deux malades, la vérification n'a pu être continuée. La malade I avait reçu quatre doses de 0 gr. 90 et

son traitement se trouvait ainsi terminé. La malade II, transportée, comme on l'a déjà dit, dans un service d'oto-rhino-laryngologie, fut perdue de vue.

Les incidents présentés par la malade III semblent bien devoir être attribués à une alimentation intempestive, puisqu'une dose supérieure de 0 gr. 15 à celle qui avait été suivie de troubles et injectée deux jours seulement après cette dernière n'a pas été suivie de troubles.

D'après les manifestations toxiques présentées par la malade IV, il n'est pas possible d'attribuer une toxicité spéciale au lot X puisqu'il s'agit d'une malade qui, d'après ses antécédents, se révèle comme intolérante à l'arsenic, au bismuth et au mercure.

Il faut noter, d'ailleurs, qu'aucune des diverses manifestations qui ont suivi les injections du lot X ne peut être retenue contre ce lot. Mais, étant donné la tolérance presque parfaite que nous observons, en général, pour les divers lots de novarsénobenzol, c'est le groupement anormal de ces incidents, beaucoup plus que les incidents eux-mêmes, qui attire l'attention et qui, par mesure de prudence, ne permet pas de porter sur ce lot X un jugement définitif.

En conséquence, de nouvelles injections seront pratiquées sur de nouvelles malades, et la vérification sera poursuivie sur les malades III et IV.

DEUXIÈME VÉRIFICATION DU LOT X

Cette deuxième vérification a été effectuée du 31 août 1929 au 7 septembre 1929. Neuf injections ont été pratiquées sur trois nouvelles malades commençant toutes les trois une série d'injections. Chacune de ces trois malades a reçu successivement 0 gr. 15, 0 gr. 30, 0 gr. 45 de novarsénobenzol, lot X.

Deux malades n'ont présenté aucun malaise et ont chacune parfaitement supporté leurs trois injections, toutes du lot X. Nous devons même signaler que l'une de ces deux malades avait été, neuf mois auparavant, soignée à l'hôpital Broca et avait présenté, à la suite d'une injection de 0 gr. 45, un malaise sur la nature duquel il n'est pas donné de détails sur la feuille d'observations que nous avons eue en main, malaise qui, au dire de la malade, s'est accompagné de céphalée et de vomissement, et qui a semblé assez intense pour faire suspendre la médication arsénobenzolique et la faire remplacer par la médication bismuthique.

Or, cette malade qui, par crainte de voir son hospitalisation prolongée, nous avait dissimulé, lors d'un premier interrogatoire, cet incident, a parfaitement supporté les injections 0 gr. 15, 0 gr. 30, 0 gr. 45 du lot X faites, toutes les trois, dans la même semaine, à 48 heures d'intervalle. Ce fait constitue un indice très important en faveur de l'absence de nocuité du lot X.

Quant à la malade qui a présenté un incident et à laquelle nous attribuerons le N° V, nous allons donner son observation.

V

Cl... Charlotte a reçu également, toutes dans la même semaine, et à 48 heures d'intervalle, trois injections du lot X : 0 gr. 15, 0 gr. 30, 0 gr. 45.

Les injections de 0,15 et 0,30 ont été bien supportées, mais dans les heures qui ont suivi l'injection de 0,45, la malade a été prise d'un malaise intense avec céphalée, vomissement, frissons, fièvre à 40°. Cette malade affirme n'avoir pris aucune alimentation intempestive. Mais il faut noter qu'elle est âgée de 43 ans, qu'elle n'a jamais reçu aucun traitement antisyphilitique, se trouve dans un état de déchéance organique intense, présente, en outre, des chancres mous avec bubons inguinaux fistulisés et que, dans l'intervalle des injections de novarsénobenzol, des injections de vaccin de Nicolle sont pratiquées. La malade insiste sur le fait que jamais aucune injection de vaccin ne lui a donné de malaise aussi intense que l'injection de 0 gr. 45 de novarsénobenzol du lot X.

En dehors de ces neuf injections, une injection fut pratiquée sur une malade qui avait déjà reçu des injections du lot X lors de la première vérification : la malade III.

Cette malade disait avoir bien toléré le 31 août 1929 son injection de 0 gr. 45 de novarsénobenzol, lot X. Nous étions donc autorisés à lui faire, le 7 septembre 1929, une injection de 0 gr. 60 du même lot X. Cette injection, malgré que toutes les précautions d'hygiène aient été observées, a été suivie de malaises tels que nausées, vertiges, céphalée, ayant nécessité le repos au lit — malaises qui disparurent spontanément au bout de quelques heures.

Quant à la malade IV, signalée dans la première vérification, elle ne présentait plus d'érythème le 7 septembre 1929, mais se trouvait en état de desquamation. Aussi ne reçut-elle aucune injection ce jour-là, et fut-il décidé de la laisser reposer encore une semaine.

Conclusions de la deuxième vérification

Sur dix injections de novarsénobenzol du lot X, on voit que 8 ont été parfaitement supportées.

Nous devons même mettre en évidence qu'une malade a parfaitement supporté les injections de ce lot X après avoir été, neuf mois auparavant, considérée comme intolérante aux arsénobenzènes.

A quelles causes devons-nous attribuer les troubles présentés par la malade III ?

Il y a 8 jours qu'elle avait reçu l'injection précédente ; les troubles ne peuvent donc pas être attribués à un trop bref intervalle de temps entre les deux injections consécutives.

Par ailleurs, peut-être la progression de 0 gr. 45 à 0 gr. 60 a-t-elle été trop brusque pour la sensibilité de la malade ; aussi referons-nous à cette malade, lors de la troisième vérification, une nouvelle injection de 0 gr. 45 du lot X, puisque une même dose de ce même lot avait été bien tolérée par elle le 31 août 1929.

Enfin, nous avons vu qu'un nouvel incident s'était produit chez une des nouvelles malades injectées (malade N° V).

Dans la prochaine vérification on devra rechercher si l'intervalle de temps trop bref et la progression trop rapide des doses qui ont séparé les injections consécutives ne sont pas responsables de l'accident qu'a présenté cette malade. Mais, indépendamment de toute toxicité spéciale du lot, l'état de déchéance organique et la médication très fatigante à laquelle elle est soumise pour ses chancres nous pourraient, à eux seuls, expliquer chez elle l'apparition des troubles que nous avons signalés.

Nous devons signaler les difficultés et la complexité que peuvent parfois présenter les expérimentations cliniques puisque, au cours des vérifications de contrôle, de nouveaux incidents peuvent survenir qui, à leur tour, demandent à être contrôlés.

Telles sont les conclusions de notre deuxième vérification.

TROISIÈME VÉRIFICATION

Du 7 septembre 1929 au 15 septembre 1929, dix injections de novarsénobenzol, lot X, furent pratiquées sur dix malades différentes.

Parmi ces dix malades, nous isolerons les malades III, IV, V, que nous tenons en observation particulière. Avant d'examiner le cas de chacune de ces malades, disons que les sept autres malades ont parfaitement supporté leur injection.

Envisageons maintenant quel fut le résultat des épreuves de vérification que nous avons tenté sur les malades III, IV et V.

MALADE III

On refit, le 15 septembre 1929, une injection de 0 gr. 45 de novarsénobenzol, lot X. Dans le cas particulier, nous avons le droit d'user du lot même dont l'injection de 0 gr. 60 avait été la semaine précédente suivie de troubles, puisque la malade avait soi-disant très bien supporté, le 31 août 1929, une injection de même dose de 0 gr. 45 et du même lot X.

Or, malgré que l'injection ait été pratiquée le 15 septembre 1929 avec toutes les conditions d'hygiène requises, elle fut, cette fois, aussi mal supportée que l'injection de 0 gr. 60 du lot X pratiquée la semaine précédente.

MALADE IV

On refit à cette malade qui se disait intolérante une injection de 0 gr. 15 d'un lot parfaitement éprouvé. Cette injection fut suivie d'un érythème beaucoup plus intense que le précédent.

MALADE V

On fit à cette malade qui avait parfaitement supporté précédemment deux injections, l'une de 0 gr. 15, l'autre de 0 gr. 30, et mal supporté celle de 0 gr. 45, toutes trois du même lot X et toutes trois faites dans la semaine, une injection de 0 gr. 30 du lot X, par conséquent de 0 gr. 15 plus faible que l'injection précédemment mal supportée.

Dans ce cas encore, on avait le droit d'user de ce lot, puisque la malade en avait déjà bien supporté deux injections. Cette injection, faite à 8 jours d'intervalle de la dose mal supportée, fut, dans ces conditions, parfaitement supportée. Mais il faut noter que l'état général de la malade était devenu meilleur et qu'elle n'était plus soumise à des injections de vaccin.

Conclusions de la troisième vérification

On peut déjà pressentir que l'intolérance de la malade V n'était que passagère et due, en partie, à l'altération de son état général et à l'intensité du traitement d'attaque. Néanmoins, pour avoir la certitude que le lot X n'est pas en cause, nous poursuivrons sur cette malade les épreuves de vérification.

Quant à la malade IV, elle se révèle, d'après cette dernière épreuve, absolument intolérante aux arsénobenzènes. L'apparition d'un érythème manifestement toxique, après une injection de 0 gr. 15 de novarsénobenzol, lot X, et les données de son interrogatoire pouvaient nous le faire pressentir. Mais, hormis le cas où un malade nous déclare s'être trouvé très gravement atteint à la suite d'injections d'arsénobenzène, cas où il n'est pas permis de lui faire courir un danger du fait d'un scepticisme systématique, nous devons, en matière de vérification des arsénobenzènes, tenir en grande réserve tout ce que les malades peuvent nous raconter, et nous efforcer de contrôler, dans la mesure du possible, les troubles qu'ils accusent. C'est pourquoi nous avons tenu à pratiquer, sur cette malade, une nouvelle injection de 0 gr. 15, mais cette fois-ci d'un lot parrai-

tement éprouvé et dont nous ne pouvions douter de l'innocuité. Cette injection ayant été suivie de troubles plus intenses que ceux qui avaient suivi la précédente injection du lot X, il nous a été possible, dans le cas particulier, de mettre hors de cause ce lot X.

Cette malade ne sera plus soumise aux épreuves de vérification et est considérée comme réellement intolérante aux arsénobenzènes.

Le cas de la malade III met bien en évidence que, d'une manière générale, il ne faut pas ajouter trop de crédit aux affirmations des malades. Comment expliquer en effet que, les conditions d'hygiène étant les mêmes, cette malade ait bien supporté, le 31 août 1929, la même dose du même lot de novarsénobenzol qu'elle avait mal supportée le 15 septembre 1929 ? Il est fort probable que cette malade avait ressenti, le 31 août 1929, les troubles mêmes dont elle avait souffert le 15 septembre 1929. Seulement, à cette dernière date, la surveillance fut vraisemblablement mieux effectuée et il fut impossible à la malade de dissimuler ses malaises. Nous devons noter à ce sujet que les malades ont tendance à dissimuler leurs malaises dans la crainte que leur traitement soit conduit plus lentement et que leur hospitalisation se trouve ainsi prolongée.

Nous devons néanmoins retenir qu'à l'exception de la première injection, toutes les autres reçues par cette malade appartenaient au lot X. Aussi n'attribuerons-nous ses troubles à une susceptibilité spéciale que s'ils se reproduisent avec des lots parfaitement éprouvés. Nous poursuivrons donc nos expérimentations sur les malades III et V.

4° et 5° VÉRIFICATIONS DU LOT X

La semaine suivante, 25 injections de doses différentes furent pratiquées sur 25 malades différentes et furent toutes parfaitement supportées.

Nous refîmes, le 23 septembre 1929, à la malade III une injection de 0 gr. 45 de novarsénobenzol d'un lot parfaitement éprouvé et cette injection fut suivie de troubles comparables aux précédents. De même nous refîmes, toujours à cette malade, le 31 septembre 1929, une injection de 0 gr. 60 d'un lot également éprouvé et les malaises apparurent encore. Nous devons noter, fait très important, que ces malaises ne présentent pas de caractère de gravité et surtout qu'ils ne sont pas influencés par la dose — une dose de 0 gr. 60 ne donnant pas de malaises plus intenses qu'une dose de 0 gr. 45. Aussi devons-nous conclure que cette malade III est une malade extrêmement sensible aux arsénobenzols et que le lot X ne doit pas être mis en cause dans les troubles qu'elle présente après les injections de ce lot.

A la malade V qui avait précédemment bien supporté une injection

de 0 gr. 30 d'un lot parfaitement éprouvé, nous avons refait le 23 septembre 1929 une injection de 0 gr. 30 également, mais, cette fois, du lot X et, le 31 septembre 1929, une injection de 0 gr. 45 du même lot X, injections qui furent toutes deux parfaitement supportées. Nous pouvons donc dire de cette malade qui supporte actuellement très bien les injections du lot X que les troubles qu'elle avait présentés le 31 août 1929, à la suite d'une injection de 0 gr. 45 du lot X étaient dus, dans l'ensemble, à l'altération de son état général et à une conduite trop énergique, pour son état, du traitement d'attaque. De toute manière, ici encore, nous ne pouvons mettre en cause une toxicité spéciale du lot X.

Conclusions des expérimentations du lot X

On a vu que sur 54 malades, 5 seulement ont présenté des troubles à la suite d'injections du lot X. On a vu également que malgré l'inégalité de ces deux chiffres, les épreuves de vérification ont été poursuivies jusqu'au moment où nous avons pu ramener l'origine des troubles à la susceptibilité des malades. C'est alors seulement que nous nous sommes permis de conclure que le lot X de novarsénobenzol ne présentait pas de toxicité spéciale.

Si les épreuves de vérification avaient établi que les troubles n'apparaissaient chez les malades en question qu'à la suite des injections du lot X, à l'exception des autres lots précédemment éprouvés, ce fait eût signifié que le lot X présentait une toxicité particulière au moins pour certains malades. Dans ce cas, nous n'eussions pas hésité à le rejeter, car le but de la vérification humaine est précisément de déceler les toxicités légères qui se manifestent seulement chez les malades très sensibles.

L'exposé de cette longue observation a mis en lumière qu'il ne suffisait pas, pour conduire convenablement une vérification d'arsénobenzène de disposer d'un assez long temps et d'une certaine quantité de malades ; il faut, de plus, y apporter de l'attention et de l'esprit critique. Mais il est surtout nécessaire de posséder une méthode rigoureuse qui permette de déceler la toxicité du lot ou l'intolérance des malades.

C'est cette méthode qu'a étudiée M. le Dr LACAPÈRE, qu'il a mise au point dans son service et que nous nous sommes efforcés d'exposer au cours de ce travail.

CONCLUSIONS

1° La vérification clinique des novarsénobenzènes est utile pour juger de l'absence de toxicité de ces médicaments ;

2° Elle est légitime ;

3° Elle doit être pratiquée avec méthode afin d'éviter deux erreurs :

L'une, qui consisterait à attribuer aux novarsénobenzènes des troubles qui relèvent en réalité soit de la susceptibilité ou de l'intolérance des malades, soit d'une faute de technique dans la conduite du traitement ;

L'autre, qui consisterait au contraire à attribuer à la susceptibilité ou à l'intolérance des malades des troubles qui relèvent en réalité de la toxicité des novarsénobenzènes.

Vu : le Doyen,

BALTHAZARD.

Vu : le Président de thèse,

TANON.

Vu et permis d'imprimer :

CHARLÉTY.

BIBLIOGRAPHIE

- L. LAUNOY et P. NICOLLE. — *Comp. R. Soc. Biolog.*, 96, 1927, 1.288.
- L. LAUNOY. — *Comp. R. Soc. Biolog.*, 97, 1927, 324.
- L. LAUNOY. — Quelques données sur la toxicité des novarsénobenzènes pour le lapin. (*Journal de Phys. et de Pathol. Gén.* 1923.)
- L. LAUNOY. — Prophylaxie antivénérienne. Exposé d'une méthode de contrôle physiologique des composés arsénoïques du type novarsénobenzol. (*Mouvement Sanitaire* 1926.)
- L. LAUNOY. — A propos des épreuves biologiques et en particulier de l'épreuve dite « d'activité thérapeutique » exigée pour les composés amino-arsénoïques. (*Journal de Pharmacie et de Chimie* 1928. Tome I.)
- Paul BOYER. — *Comp. R. Soc. Biol.*, 1927, 1.671.
- Bulletin de l'Académie Royale de Médecine de Belgique :*
- 1° Note sur les falsifications du néosalvarsan, 31 juillet 1920.
 - 2° Les arsénobenzènes : leur composition, leur toxicité, 26 mars 1921.
 - 3° Les arsénobenzènes : leur composition, leur toxicité, un nouveau procédé de dosage de l'arsenic, de ses composés, 1923.
 - 4° Le contrôle officiel des arsénobenzènes, ses résultats au point de vue de la lutte antivénérienne, février 1924.
 - 5° Les arsénobenzènes : leur composition, leur toxicité. Les méthodes de MACALLUM, l'Eparseno du Dr POMARET, décembre 1924.
 - 6° L'analyse des arsénobenzènes utilisés en Belgique par M. DE MYTTENAERE, membre titulaire, année 1927.
 - 7° Bulletin de l'Académie Royale de Médecine de Belgique, décembre 1929.
- Journal de Pharmacie de Belgique*, n° 16, 18 avril 1926.
- A. VALEUR et L. LAUNOY. — *Journal de Pharm. et de Chim.*, 15 novembre 1924, 366.
- A. VALEUR et L. LAUNOY. — Sur la valeur de l'indice D. M. pour l'essai des arsénobenzènes. (*Journal de Pharm. et de Chim.*, tome I, année 1925.)
- EHRLICH P. und A. BERTHEIM. — (*Der Dtsch. Chem. Ges.*, Bd 45, 1912, 5.756.)
- MYTTENAERE F. DE. — (*Journ. Pharm. Chimie* (8) vol. 2, 1925.)
- CONTARDI A., und N. CAZZANI (*Boll. Chim. Farm.*, vol. 65, 1926 ; vol. 66, 1927.)
- KIEBALSINSKI. — *St Diese Zeitsch.*, Bd 65, 1930, 346.

KOLLE UND LEUPOLD. — Arb. a. d. Staatsinstitut f. exper. Therapie und dem Georg SPEYER-HANSE, Heft 18, Jera 1927.

BAUER et ROTHERMUNDT. — Zeitsch f. Immun. u. ex. Ther. v. 69. Cah 3/4 1930. *Publications of the League of Nation*, C. 532, M. 183, 1925, 350.

M. DURHAM, J.-H. GADDUN, J.-E. MARCHAL. — *Medical Research Council* 128, 1929, I.

J.-W. PREVAN. — *Proc. Roy. Soc.*, 101, 1927, 483.

VOEGLIN et H.-W. SMITH. — *Journal Pharm. Exp. Therap.*, 15, 1920, 475.

TABLE DES MATIÈRES

INTRODUCTION	13
La vérification clinique des novarsénobenzènes.....	21
La technique.....	23
Observations	33
CONCLUSIONS	43
BIBLIOGRAPHIE	45

